

artículo original

Patrones de tratamiento con agentes biológicos, eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con espondiloartritis axial. Impacto de los factores sociodemográficos en Latinoamérica

M. Cavalieri¹, E.E. Schneeberger¹, F. Dal Pra¹, M.A. Correa¹, E. Buschiazzo², V. Juárez², R. García Salinas³, V. Martire³, H. Maldonado Ficco⁴, G. Citera¹

¹Instituto de Rehabilitación Psicofísica, CABA, Argentina. ²Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina. ³Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, Argentina. ⁴Hospital San Antonio de Padua, Córdoba, Argentina.

RESUMEN

Palabras clave: biológicos, sobrevida, espondiloartritis, Latinoamérica.

Objetivos: Evaluar y comparar la eficacia y la sobrevida a largo plazo de las Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas (DME-b) en Espondiloartritis Axial (EsPax) mediante el índice LUNDEX y determinar las variables asociadas a la discontinuación de las mismas.

Material y métodos: Estudio multicéntrico de corte transversal. Se incluyeron pacientes con EsPax en tratamiento con DME-b. Se registraron variables sociodemográficas, terapéuticas y clínicas. Se consignaron fechas de inicio del tratamiento con DME-b, tratamiento concomitante, suspensión o cambio de tratamiento, y causas de suspensión. La eficacia terapéutica se definió según BASDAI a los 6, 12 meses y luego anualmente a partir del inicio de la DME-b. Se calculó el índice LUNDEX en estos períodos. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva. Test de Student y test Chi² o test exacto de Fisher. Curvas de Kaplan-Meier y Log-Rank. Análisis de regresión proporcional de Cox.

Resultados: Se estudiaron 101 pacientes con EsPax, 80,2% varones, con una edad mediana de 42 años (RIC 35-54,5) y un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 19,3 años (RIC 9,4-28,8). El 26,7% de los pacientes no tenían seguro de salud. Los agentes anti-TNF α utilizados como 1° DME-b en orden de frecuencia fueron: Etanercept (ETN) 44,6%, Adalimumab (ADA) 41,6%, Infliximab 7,9% y Certolizumab 5,9%. En el 32,7% de los casos, la DME-b se administró en combinación con una droga modificadora de enfermedad convencional. La sobrevida media fue de 66,2 meses (IC 95%: 51,8-80,5). Debido a que ETN y ADA se utilizaron en el 85% de los pacientes estudiados, se realizaron comparaciones solamente entre estos agentes. El tiempo medio de supervivencia acumulada fue significativamente menor para ETN versus ADA (\bar{X} 53,18 \pm 8,8 vs \bar{X} 74,8 \pm 8,9, Log-Rank p=0,02), siendo la causa principal de suspensión, la falta de provisión de la medicación. El tiempo promedio de supervivencia para aquellos que no tenían seguro de salud fue significativamente menor \bar{X} 31,9 meses (IC 95%: 19-45) con respecto a aquellos pacientes con dicho seguro \bar{X} 72,3 meses (IC 95%: 55,3-89,3), p=0,03. Luego de ajustar por factores confundidores, la falta de un seguro de salud fue la única variable asociada en forma independiente con menor supervivencia del DME-b (HR 2,54, IC 95%: 1,18-5,75). El LUNDEX global fue del 52,7% a los 6 meses y del 46,9% a los 12 meses.

Conclusiones: La sobrevida promedio del 1° DME-b fue de 5,5 años. La falta de cobertura de salud fue la única variable que influyó negativamente en la sobrevida del tratamiento con el 1° DME-b en pacientes con EsPax.

A B S T R A C T

Key words:

biologics, survival, spondyloarthritis, Latin America.

Objectives: To evaluate and compare the efficacy and long-term survival of biological disease-modifying drugs (b-DMARDs) in Axial Spondyloarthritis (axSpA) using the LUNDEX index and to determine the variables associated with the discontinuation of these drugs.

Material and methods: Cross-sectional multicenter study. Patients with axSpA in treatment with b-DMARDs were included. Sociodemographic, therapeutic and clinical variables were recorded. The dates of initiation of treatment with b-DMARDs, concomitant treatment, suspension or change of treatment, and causes of suspension were recorded. Therapeutic efficacy was defined according to BASDAI at 6, 12 months and then annually from the initiation of b-DMARDs. The LUNDEX index was calculated in these periods. *Statistical analysis:* Descriptive statistics. Student's test and Chi² test or Fisher's exact test. Curves of Kaplan-Meier and Log-Rank. Proportional regression analysis of Cox.

Results: 101 patients with axSpA were studied, 80.2% men, with a median age of 42 years (IQR 35-54.5) and a median disease duration of 19.3 years (IQR 9.4-28.8). 26.7% of patients didn't have health insurance. The frequency of the anti-TNF α agent used as 1st b-DMARD was: Etanercept (ETA) 44.6%, Adalimumab (ADA) 41.6%, Infliximab 7.9%, and Certolizumab 5.9%. In 32.7% of the cases, the b-DMARD was administered in combination with a c-DMARD (conventional disease-modifying drug). The mean survival was 66.2 months (95% CI: 51.8-80.5). As ETA and ADA were used in 85% of the patients, comparisons were made only between these two agents. The mean survival time was significantly lower for ETA vs ADA (\bar{X} 53.18 \pm 8.8 vs \bar{X} 74.8 \pm 8.9, Log-Rank p=0.02), being the main cause of suspension, the lack of drug provision. The average survival time for those who didn't have health insurance was significantly lower \bar{X} 31.9 months (95% CI: 19-45) in comparison to those patients who had health insurance \bar{X} 72.3 months (95% CI: 55.3-89.3), p=0.03. After adjusting for confounding factors, the lack of health insurance was the only variable independently associated with a lower survival of the b-DMARD (HR 2.54, 95% CI: 1.18 to 5.75). The global LUNDEX was 52.7% at 6 months and 46.9% at 12 months.

Conclusions: The average survival of the 1st b-DMARD was 5.5 years. The lack of health insurance was the only variable that negatively influenced the survival of the treatment with the 1st b-DMARD in patients with axSpA.

Correspondencia

E-mail: magdalena.cavaliere@gmail.com

Introducción

Las espondiloartritis (EsP) comprenden un grupo de enfermedades de etiología aún desconocida, que comparten ciertas características clínicas, serológicas y genéticas¹, como el compromiso del esqueleto axial, la presencia de artritis periférica, entesitis y dactilitis, manifestaciones extraarticulares como la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)². La espondiloartritis axial (EsPax) suele afectar a un grupo etario laboralmente activo, motivo por el cual es una enfermedad que tiene un alto impacto social, económico, además de repercusiones psicológicas considerables, que impactan fuertemente en la calidad de vida de los pacientes^{3,4}.

El tratamiento de la EsPax ha presentado un importante avance en los últimos 20 años, con el advenimiento de los agentes biológicos. Los inhibidores del TNF α (TNFi), presentan eficacia en el control de la actividad de la enfermedad, con consecuente mejoría en la capacidad funcional, la calidad de vida y el status laboral, y un buen perfil de seguridad⁵. A pesar de ello, los datos acerca de sobrevida a largo plazo son limitados. Si bien, los estudios clínicos randomizados

controlados, proveen información acerca de la efectividad de estas drogas, tienen limitada validez externa⁶, debido a sus criterios de inclusión estrictos, el corto tiempo de duración y el limitado número de pacientes estudiados. Todas estas circunstancias pueden afectar los resultados en cuanto a su eficacia, seguridad, adherencia y tolerabilidad. Afortunadamente, los datos obtenidos a través de los registros observacionales sobre el uso de medicación biológica posterior a la comercialización, proveen una información real acerca de estos aspectos, aportando además información acerca del acceso a los mismos y de su sobrevida⁷⁻¹⁰. Existen varios registros en diferentes partes del mundo, que analizan la supervivencia de los TNFi en EsPax y las causas de suspensión de los mismos¹¹⁻²⁵. La tasa de sobrevida de TNFi en EsPax varía, según los diferentes estudios, entre 8 meses y 8 años. En la mayoría de ellos, la causa principal de suspensión es la ineficacia, seguida de los eventos adversos. Los predictores asociados a menor sobrevida incluyen: el sexo femenino¹⁴, el uso concomitante de esteroides¹⁴, la edad mayor a 65 años²⁴, la anquilosis de ambas sacroilíacas al inicio del tratamiento¹⁷ y la alta actividad basal de enfermedad medida por BASDAI²⁰. Por el contrario, entre los predictores asociados a mayor sobrevida se postulan: el sexo masculino²¹, la presencia

de edema de sacroilíacas por resonancia magnética²¹, la proteína C reactiva (PCR) basal elevada, la menor escala de fatiga²², el uso concomitante de drogas modificadoras de la enfermedad-convencionales (DME-c)^{19,26,27} y la adecuada respuesta al tratamiento durante el primer año²⁸. Los datos acerca de la sobrevida farmacológica son una evidencia indirecta de efectividad, ya que reflejan simultáneamente eficacia y seguridad de la droga en estudio. Para optimizar estas interpretaciones, se dispone del índice LUNDEX²⁹, el cual determina la proporción de pacientes que se mantienen bajo un régimen terapéutico particular y que además están respondiendo a dicha terapéutica en ese tiempo determinado, evaluando en una sola medida la sobrevida y la eficacia de la medicación evaluada. Adicionalmente, los pacientes que reciben agentes biológicos en la vida real en los países subdesarrollados, presentan dificultades en cuanto accesibilidad y mantenimiento en la provisión del fármaco por parte de los distintos organismos prestadores de salud. En nuestro país, son pocos los datos con los que contamos acerca de los patrones de tratamiento biológico en EsPax, y los estudios de registros voluntarios tienen, además de su carácter retrospectivo, el sesgo de inclusión por tratarse de registros voluntarios. Es por este motivo, que nos propusimos evaluar los patrones de tratamiento con terapia biológica en EsPax, comparar la eficacia entre los diferentes agentes biológicos a través del índice LUNDEX y determinar los factores que afectan la supervivencia de los mismos en nuestro país.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico (al que denominamos "PATTERNS EsPax": PATrones de Tratamiento con DME-b, Eficacia y sobrevida a largo plazo en pacieNtes con Espondiloartritis axial). Las instituciones médicas participantes, tanto públicas como privadas, fueron de diferentes regiones de Argentina como la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Instituto de Rehabilitación Psicofísica de CABA) y las provincias de: Buenos Aires (Hospital Italiano de La Plata), Salta (Hospital Señor del Milagro de Salta) y Córdoba (Hospital San Antonio de Padua de Córdoba).

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de EsPax según criterios ASAS 2009³⁰, quienes según las recomendaciones de las guías internacionales³¹, tras falla terapéutica a por lo menos dos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis plena durante un período de cuatro semanas, o por contraindicación de los mismos, recibieron su 1° DME-b entre enero de 2002 y diciembre de 2016. En nuestro trabajo, solo se consideraron agentes biológicos anti-TNF α debido a que, en el período analizado, aún no se encontraban disponibles en Argentina los agentes inhibidores de IL-17.

Se consignaron datos sociodemográficos como edad, sexo, escolaridad, status laboral, estado civil, número de convivientes, tipo de cobertura social, hábitos tóxicos (tabaquismo actual o pasado y cálculo de pack/years), presencia de comorbilidades (hipertensión arterial -HTA, diabetes mellitus tipo II -DBT-, enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC-, accidente cerebrovascular -ACV, infarto agudo de miocardio -IAM-, neoplasias, infección por HIV, hepatitis B y/o C crónica, tuberculosis -TBC- activa o latente), tiempo de evolución de la EsPax, tipo de EsPax (Espondilitis Anquilosante -EA- o Espondiloartritis axial no

radiográfica-EsPax-nr-), forma clínica de EsPax (clásica, juvenil, asociada a artritis psoriásica -APs-, a enfermedad inflamatoria intestinal -EII-, o a artritis reactiva -ARE-), tiempo de demora al diagnóstico, tratamientos previos y concomitantes al tratamiento biológico (AINE, bifosfonatos, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, prednisona a dosis < 10 mg/día o ≥ 10 mg/día). Se registraron las fechas de inicio y suspensión definitiva de los TNFi. Se consideró "suspensión definitiva" a aquella situación en la que el paciente no recibió la medicación por un tiempo ≥ 3 meses. La decisión de la suspensión fue según criterio del médico y las causas de suspensión fueron clasificadas de la siguiente forma: evento adverso, ineficacia, falta de provisión y otras. La actividad de la enfermedad fue evaluada a través del autocuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)^{32,33} previo al inicio del TNFi y a los 6, 12 meses y anualmente luego del inicio del mismo. Se consideró "ineficacia" al tratamiento si el valor del BASDAI era ≥ 4 en forma sostenida, luego de por lo menos 3 meses de tratamiento. Se calculó el índice LUNDEX a los 6 y 12 meses, multiplicando el porcentaje de pacientes en tratamiento por el porcentaje de pacientes con respuesta al mismo (BASDAI <4) en un tiempo determinado.

Para el análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje, y las continuas como medias o medianas con sus correspondientes medidas de dispersión: desvío standard (DS) y rango intercuartilo (RIC), respectivamente. Las variables categóricas fueron comparadas por el test de χ^2 y las continuas por test de Student o Mann-Whitney, según su distribución. La sobrevida acumulada de la droga se analizó por curvas de Kaplan-Meier y las comparaciones por test de Log-Rank. Las variables asociadas a la sobrevida de los DME-b se analizaron por análisis de regresión proporcional de Cox utilizando la sobrevida como variable de tiempo, la permanencia de la droga como variable dependiente y diferentes variables sociodemográficas, clínicas y/o terapéuticas como variables independientes. Los datos perdidos hasta un 15% se manejaron por imputación de datos, por medio de interpolación lineal. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 21.

Resultados

Se incluyeron 101 pacientes con EsPax, 81 (80,2%) hombres con una edad mediana de 42 años (RIC 35-54,5), un tiempo mediano de evolución de 19,3 años (RIC 9,4-28,8) y con un tiempo mediano de demora diagnóstica de 4 años (RIC 1,33-10). En cuanto a las formas clínicas de EsPax: 64 (63,4%) tenían EA clásica, 14 (13,8%) EsPax asociada a APs, 17 (16,8%) EsPax Juvenil, 3 (3%) EsPax asociada a EII y 3 (3%) EsPax asociada a ARE. El 26,7% de los pacientes no tenían seguro de salud.

El resto de las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas se describen en la Tabla 1.

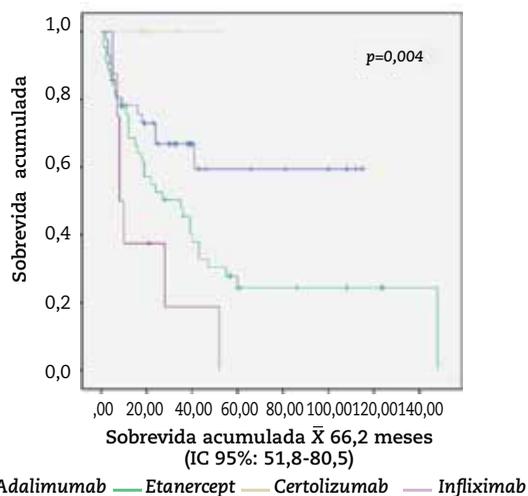
La frecuencia del 1° TNFi indicado fue: Etanercept (ETN) en 44,6%, Adalimumab (ADA) en 41,6%, Infliximab (IFX) en 8% y Certolizumab (CTZ) en 6%. En el 32,7% de los casos, la DME-b se administró en combinación con una DME-c. La sobrevida global del 1° TNFi fue \bar{X} 66,2 meses (IC 95%: 51,8-80,5, $p=0,004$) (Figura 1). Cincuenta y seis pacientes (55,4%) suspendieron el TNFi, siendo las causas de suspensión en orden decreciente de frecuencia: falta de provisión (41%),

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de 101 pacientes con EsPax.

Variable	n=101
Sexo Masculino n (%)	81 (80,2)
Edad (años) m (RIC)	42 (35-54,5)
Forma clínica de EsPax	
EA n (%)	64 (63,4)
Asociada a APs n (%)	14 (13,8)
Juvenil n (%)	17 (16,8)
Asociada a ARE n (%)	3 (3)
Asociada a EII n (%)	3 (3)
EsPax no radiográfica n (%)	13 (13,7)
Tiempo de demora en el diagnóstico (años) m (RIC)	4 (1,33-10)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años) m (RIC)	19,3 (9,4-28,8)
Desocupación n (%)	22 (21,8)
Comorbilidades n (%)	55 (54,5)
Escolaridad (años) m (RIC)	12 (9-16)
Tenencia de seguro de salud n (%)	74 (73,3)
BASDAI basal \bar{X} (DS)	5,9 (1,85)
Monoterapia con TNFi n %	68 (67,3)
Tratamientos previos	
AINE n (%)	99 (98)
Sulfasalazina n (%)	26 (25,7)
Bifosfonatos n (%)	23 (22,8)
Metotrexato n (%)	48 (47,5)
Prednisona <10 mg/día n (%)	21 (20,8)
Prednisona ≥10 mg/día n (%)	6 (5,9)

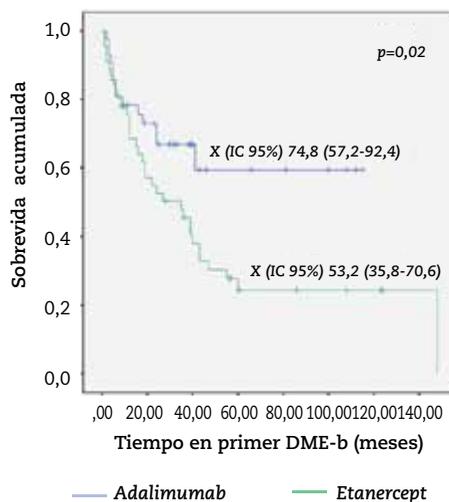
n: número de pacientes; m: mediana; \bar{X} : media, RIC: rango intercuartil; DS: desvío standard; TNFi: inhibidor del TNF alfa; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; EA: espondilitis anquilosante; APs: artritis psoriásica; ARE: artritis reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Figura 1. Sobrevida acumulada del tratamiento con anti-TNF α en pacientes con EsPax.



\bar{X} : media; IC 95%: intervalo de confianza 95%; DME-b: droga modificadora de enfermedad-biológica; p: significancia estadística; EsPax: espondiloartritis axial.

Figura 2. Comparación de sobrevida entre Adalimumab y Etanercept.



\bar{X} : media; IC 95%: intervalo de confianza 95%; DME-b: drogas modificadoras de enfermedad biológicas; p: significancia estadística.

Tabla 2. Comparación de variables continuas y categóricas y su asociación con la suspensión de 1° TNFi. Análisis univariado.

Variables	Suspensión 1° DME-b Sí n=56	No N=45	p
Edad (años) \bar{X} (DS)	44,4 (\pm 13,7)	45,5 (\pm 13)	NS
Sexo masculino n (%)	44 (78,6)	37 (82,2)	NS
Escolaridad (años) \bar{X} (DS)	12,6 (\pm 4,6)	12,2 (\pm 4,5)	NS
Tiempo de evolución de la enfermedad (años) \bar{X} (DS)	21,5 (\pm 11,3)	18 (\pm 13)	NS
Tiempo de demora en el diagnóstico (años) \bar{X} (DS)	7,08 (\pm 6,4)	6,57 (\pm 5)	NS
BASDAI basal \bar{X} (DS)	6,11 (\pm 1,96)	5,8 (\pm 1,76)	NS
Estado civil			
Casado n (%)	13/27 (48,1)	16/22(72,8)	NS
Soltero n (%)	11/27 (40,7)	5/22 (22,7)	NS
Divorciado n (%)	3/27 (11,2)	1/22 (4,5)	NS
Forma clínica EsPax			
EA n (%)	36 (64,3)	28 (62,2)	NS
Asociada a APs n (%)	7 (12,5)	7 (15,6)	NS
Asociada a EII n (%)	1 (1,8)	2 (4,4)	NS
Asociada a ARE n (%)	2 (3,6)	1 (2,2)	NS
Juvenil n (%)	10 (17,9)	7 (15,6)	NS
Comorbilidades n (%)	31 (55,4)	24 (53,3)	NS
Desocupación n (%)	16 (29,1)	6 (13,7)	NS
Tabaquismo n (%)	13 (23,2)	13 (28,9)	NS
Tratamiento concomitante con MTX n (%)	18 (32,1)	10 (22,2)	NS
Tratamiento concomitante con AINE n (%)	51 (91,1)	35 (77,8)	NS
Tenencia de seguro de salud n (%)	37 (66,1)	37 (82,2)	NS

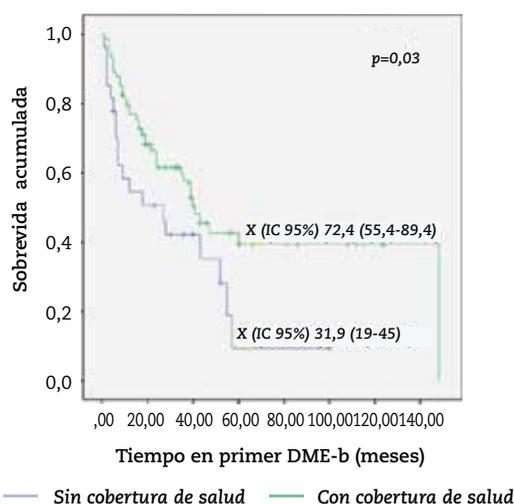
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis activity index; \bar{X} : media; DS: desvío standard; NS: no significativa; n: número de pacientes; EA: espondilitis anquilosante; APs: artritis psoriásica; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ARE: artritis reactiva; MTX: metotrexato; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 3. Variables asociadas a sobrevida de 1° DME-b. Análisis de regresión proporcional de COX.

Variables	HR	IC 95%		p
		Superior	Inferior	
Edad	0,97	0,94	1,01	0,18
Sexo	1,32	0,42	4,13	0,63
Falta de cobertura de salud	2,54	1,13	5,76	0,02
Tiempo evolución	1,00	0,99	1,00	0,62
BASDAI Basal	1,02	0,84	1,26	0,80

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza 95%; p: significancia estadística; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis activity index; DME-b: droga modificadora de enfermedad-biológica.

Figura 3. Comparación de sobrevida de 1° TNFi entre pacientes con y sin cobertura de salud.



\bar{X} : media; IC 95%: intervalo de confianza 95%; DME-b: drogas modificadoras de enfermedad biológicas; p: significancia estadística.

ineficacia (27%), otras (20%) y los eventos adversos (13%).

Luego se analizaron especialmente los pacientes que habían recibido ADA y ETN, porque fueron las drogas más frecuentemente utilizadas ($n=49$). Las suspensiones del tratamiento fueron más frecuentes en ETN (77%) versus ADA (33%), $p<0,0001$. La sobrevida de ADA fue significativamente mayor que la de ETN [\bar{X} 74,8 meses (IC 95%: 57,2-92,4) versus \bar{X} 53,2 meses (IC 95%: 35,8-70,6) respectivamente, $p=0,02$] (Figura 2). La causa más frecuente de suspensión de ADA fue la ineficacia (42,9%) y de ETN fue la falta de provisión (51,4%). En el análisis univariado, ninguna variable se asoció a mayor frecuencia de suspensión de la DME-b (Tabla 2). Por el contrario, cuando analizamos la supervivencia del 1° DME-b, ésta fue significativamente mayor en aquellos pacientes que poseían cobertura de salud \bar{X} 72,4 meses (IC 95%: 55,4-89,4) versus aquellos sin cobertura \bar{X} 31,9 meses (IC 95%: 19-45), $p=0,03$. En el análisis de regresión proporcional de Cox, ajustando por edad, sexo, BASDAI basal y tiempo de evolución de la enfermedad, la única variable que permaneció asociada en forma independiente con menor supervivencia de DME-b fue la falta de cobertura de salud (HR: 2,54, IC 95%: 1,18-5,75) (Tabla 3). El LUNDEX de ADA a los

6 meses de tratamiento fue 50% y de ETN de 60,2%, y a los 12 meses de tratamiento, ambos valores descendieron a 39,3% y 52%, respectivamente.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que la sobrevida promedio global del 1° DME-b anti-TNF α en pacientes con EsPax en Argentina fue de aproximadamente 5,5 años. Si comparamos nuestros resultados con datos de la vida real reportados en otros estudios, veremos que son coincidentes. En el estudio Coreano de Kang y cols.¹⁷, la sobrevida del tratamiento con TNFi en EA fue de 7 años, y un estudio griego recientemente publicado, de Flouri y cols., mostró que el 87% de los pacientes con EsPax de su cohorte, suspendieron el TNFi en los primeros 5 años de tratamiento²⁸.

Es importante destacar que la principal causa de suspensión de los DME-b en nuestro estudio fue la falta de provisión. Según nuestro conocimiento, no existen al momento publicaciones que reflejen esta situación en otros países del mundo, siendo habitualmente las principales causas de suspensión de los TNFi: la ineficacia^{14,20,21,23,25} y los eventos adversos²⁴. La falta de provisión en nuestro país obedece principalmente a irregularidades en el sistema de salud, que genera que tanto el acceso como el mantenimiento de la provisión de las drogas biológicas sea dificultoso.

En nuestro estudio, además, la única variable asociada en forma significativa a menor sobrevida de tratamiento con DME-b fue la ausencia de cobertura de salud. Observamos que los pacientes sin cobertura, tienen casi 3 veces más riesgo de suspender su tratamiento. En Argentina, lamentablemente, las principales causas que influyen en la sobrevida de este tipo de drogas, son de índole socioeconómica.

A diferencia de datos de la vida real de España, Suecia, Brasil y Dinamarca, en los cuales se observó que los hombres tienen mayor sobrevida que las mujeres^{19,23,32,33}, o en un estudio Coreano, en el cual los hombres suspendían más frecuentemente la medicación en comparación a las mujeres¹⁷, en nuestro estudio no encontramos asociación alguna entre sexo y la suspensión de la DME-b. Tampoco hallamos influencia alguna de la edad de los pacientes sobre la suspensión de la medicación, contrariamente al registro BIOBADASER, en el cual la sobrevida de los DME-b fue inversamente proporcional a la edad del paciente²⁴.

Algunos estudios han demostrado relación entre la actividad basal de la enfermedad y la sobrevida de los agentes biológicos; sin embargo, los resultados son contradictorios. El estudio español "emARII"²⁰, demostró que los pacientes con mayor BASDAI basal tenían peor sobrevida a los TNFi, mientras que el estudio de Favalli y cols.²³ publicó lo inverso. Nosotros no encontramos asociación alguna entre la sobrevida y la actividad basal de la enfermedad.

Los registros ARTIS de Suecia²⁶ y el SCQM de Suiza²⁷ han demostrado que el uso concomitante de DME-c en pacientes con EA tratados con agentes anti-TNF favorece la supervivencia de los mismos. Por el contrario, el Registro Portugués de Enfermedades Reumáticas no demostró dicha asociación³⁴. A través de resultados de algunos metaanálisis, se observó que el uso concomitante de MTX está inversamente relacionado con la menor formación de anticuerpos contra TNFi³⁵, y que el incremento de la inmunogenicidad podría llevar a una discontinuación del tratamiento³⁶. Nosotros no hallamos asociación entre sobrevida del TNFi y el uso concomitante del DME-c. Esto

podría deberse a que solo el 32,7% (33 pacientes) utilizaron TNFi y DME-c en forma combinada.

En nuestro estudio, encontramos que ADA tuvo mejor sobrevida que ETN. Esto difiere del registro BIOBADABRASIL¹⁴, el cual mostró que ADA e Infliximab (IFX) tuvieron igual sobrevida que ETN (\bar{x} 52,8 meses (IC 95% 48,5-57,1), \bar{x} 63,5 (IC 95% 59,4-67,6), \bar{x} 50,6 (IC 95% 47,1-54,1). Un hallazgo similar, se observó en un estudio español, en el cual tampoco se hallaron diferencias entre las sobrevidas de IFX, ADA y ETN²⁵. En otro estudio realizado en Noruega, ADA y ETN tuvieron mejor sobrevida que Infliximab¹⁹. De todos modos, nuestros resultados deben ser considerados con cautela, debido a que, en nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes utilizaron ADA y ETN (ADA+ETN n=86) versus el resto de los agentes biológicos (Certolizumab+Infliximab n=14) y ningún paciente recibió Golimumab. Es por esto que la sobrevida no pudo ser comparada entre todos los TNFi. Por otro lado, la menor sobrevida de ETN se asoció a falta de provisión o acceso a la medicación y no a factores relacionados directamente con la droga. La inclusión del LUNDEX como variable combinada de eficacia y supervivencia nos permitió observar que a los 6 meses de iniciado el tratamiento, sólo el 50% de los pacientes que recibía ADA tenía una adecuada respuesta terapéutica (BASDAI<4) y al año, el 39,2%. Sin embargo, el LUNDEX de ETN resultó superior, 60,2% a los 6 meses de tratamiento y 52% al año de tratamiento. De esta forma, si bien ETN tuvo menor sobrevida que ADA, presentó mejor perfil en el análisis combinado de sobrevida y eficacia tanto a los 6 meses como al año.

Este estudio posee algunas limitaciones. En primer lugar, su carácter retrospectivo hace difícil la recolección de datos, pudiendo provocar sesgo de olvido. En segundo lugar, el número pequeño de pacientes incluidos y el bajo porcentaje de indicación de algunos agentes biológicos dificulta su análisis en forma individual. Por último, el alto porcentaje de pacientes que suspendieron la droga por falta de suministro, no permitió que estudiemos su verdadero comportamiento en relación a eficacia, desarrollo, eventos adversos y uso concomitante de DME-c. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio en nuestro país en brindar información acerca de la sobrevida del tratamiento con DME-b en pacientes con EsPax que involucra datos tanto de centros públicos como privados, permitiendo entender la realidad social a la que están expuestos nuestros pacientes y el primero a nivel internacional que utiliza el índice LUNDEX para análisis de sobrevida de TNFi en EsPax.

En conclusión, la sobrevida promedio del 1° TNFi fue de 5,5 años. La principal causa de suspensión fue la falta de provisión. La única variable que influyó en la sobrevida de los agentes biológicos fue falta de cobertura en salud. Si bien ETN mostró menor sobrevida que ADA, presentó mayor proporción de pacientes que presentaron adecuada respuesta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Maldonado Cocco JA, Citera G. Espondiloatropatías seronegativas. Conceptos generales. En Reumatología. 1era edición año 2000 Buenos Aires.
- Poddubny D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin* 2012;70(7):387-403.
- Marengo MF, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work Status Among Patients with Ankylosing Spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol* 2008;14(5):273-277.
- Marengo MF, Schneeberger EE, Chichotky Y, Maldonado Cocco JA, Citera G. Impacto socioeconómico en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol* 2010;21(2):30-38.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 4. Art N° CD005468.
- Wolfe F. Why results of clinical trials and observational studies of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):13-17.
- Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(6):897-900.
- Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S, et al. TNF alpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2007;74(2):148-154.
- Heiberg MS, Nordvåg BY, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2506-2512.
- Kvien TK, Mikkelsen K, Nordvåg BY. Results from controlled clinical trials: how relevant for clinical practice? *J Rheumatol* 2003;30(6):1135-1137.
- Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-1155.
- Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Reser* 2006;8(3): R72:1-9
- Fafá BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol* 2015;34(5):921-927.
- Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
- Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, Chroust K, Buresová L, Mann H, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(6):958-963.
- Kang J, Park D, Lee J, Lee K, Wen L, Kim T, et al. Drug Survival Rates of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Korean Med Sci* 2014;29(9):1205-1211.
- Zufferey P, Ghosn J, Becce F, Ciurea A, Aubry Rozier B, Finckh A. Anti-tumor necrosis factor drug survival in axial

- spondyloarthritis is independent of the classification criteria. *Rheumatol Int* 2015;35(2):295-302.
19. Heinonen A, Aaltonen K, Joensuu J, Lähteenmäki J, Pertovaara M, Romu M, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42(12):2339-2346.
 20. Rosales Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Pérez Vicente S, Magro Checa C. Drug survival of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in spondyloarthropathies: results from the Spanish emARII study. *Rheumatology* 2015;54(8):1459-1463.
 21. Gulfe A, Kapetanovic MC, Kristensen LE. Efficacy and drug survival of anti-tumour necrosis factor-alpha therapies in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: an observational cohort study from Southern Sweden. *Scand J Rheumatol* 2014;43(6):493-497.
 22. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
 23. Favalli EG, Selmi C, Becciolini A, Biggoggero M, Ariani A, Santilli D, et al. Eight-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Arthritis Care Res* 2017;69(6):867-874.
 24. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, Ponce A, Ortiz Santamaria V, Suris X, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology* 2011;50(11):1999-2004.
 25. García-Lagunár MH, Gutiérrez-Cívicos MR, García-Simón MS, Conesa-Zamora P, Jiménez-Santos E, Cano-Vivar P, et al. Reasons for Discontinuation and Adverse Effects of TNF α Inhibitors in a Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Ann Pharmacother* 2017;51(5):388-393.
 26. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):970-978.
 27. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborini G, Mueller R, Weiss B. The effect of comedication with a conventional synthetic Disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(9):2141-2150.
 28. Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, Papadopoulos I, Skopouli FN, Voulgari PV, et al. Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence. *J Rheumatol* 2018;45(6):785-794.
 29. Kristensen E, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a New Index of Drug Efficacy in Clinical Practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):600-606.
 30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-783.
 31. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-991.
 32. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination variables (Bath ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):878-882.
 33. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-2291.
 34. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Ávila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J et al. Effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on retention of tumor necrosis factor inhibitors in patients with spondyloarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2671-2679.
 35. Garcés S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1947-1955.
 36. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1252-1254.